

5. Pabla R, Curtis MJ. Effect of endogenous nitric oxide on cardiac systolic and diastolic function during ischemia and reperfusion in the rat isolated perfused heart.//J.Mol.Cell Cardiol. - 1996. - 28, №10. -p.2111-2121.
6. Matsuoka H., Shimada K., Hasegawa H., Tsuya H., Kinno F., Terata K., Miura M. Effect of nitric oxide synthase inhibition of different time course on infarct size in rat heart.//J. Mol. and Cell Cardiol. - V.30. Abs.XVI World Congress of the Int. Society for Heart Research, Cardiovascular Biology and Medicine.- Ixia, Rhodes. – 1998. – A82.

ЭНДОТЕЛИЙ-ПРОТЕКТИВНЫЙ ЭФФЕКТ ИШЕМИЧЕСКОЙ АДАПТАЦИИ

Петрищев Н.Н., Власов Т.Д.

*Государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова,
г. Санкт-Петербург*

В последние годы значительно возрос интерес к исследованиям механизмов защиты органов от ишемии и постишемической реперфузии. Это связано с широким внедрением в практику тромболитических препаратов, а также расширением использования оперативных вмешательств на сосудах с восстановлением кровотока в ишемизированном органе. Устойчивость клеток органа к ишемии может быть повышена как действием фармакологических веществ, так и с помощью ишемической адаптации, которая с момента ее открытия [4] считается наиболее мощным механизмом цитопротекции от ишемического и реперфузионного повреждения. Адаптация к ишемии возникает после одного или нескольких кратковременных эпизодов ишемии/реперфузии и обеспечивает повышение устойчивости органа, к более длительному ишемическому повреждению. В то же время, в литературе имеются немногочисленные данные о влиянии ишемической адаптации на сохранение органного кровотока в постишемическом периоде [5].

Целью настоящего исследования была оценка влияния ишемической адаптации тонкой кишки и головного мозга на состояние кровотока в этих органах в ранний реперфузионный период после длительной ишемии.

Материалы и методы исследований

Исследования проводились на половозрелых крысах-самцах весом 200-250 г.

Ишемия головного мозга воспроизводилась термокоагуляцией вертебральных артерий и клипированием обеих общих сонных артерий на 30 минут с последующей двухчасовой реперфузией по сонным артериям (контроль). Ишемическую адаптацию вызывали 5-минутной ишемией и последующей 30-минутной реперфузией перед описанной выше длительной ишемией головного мозга.

Ишемия тонкой кишки создавалась путем наложения клипсы на верхнюю мезентериальную артерию на 90 минут с последующей 30-минутной реперфузией. Ишемическая адаптация создавалась 10-минутной ишемией и 10-минутным восстановлением кровотока перед длительной ишемией.

Для оценки роли оксида азота в механизме ишемической адаптации внутривенно вводился блокатор синтеза оксида азота N-нитро-L-аргинин (LNNA) в дозе 10 мг/кг.

Измерение кровотока в микрососудах кишки проводилось по ходу эксперимента с помощью лазерного доплеровского флоуметра ЛАКК-01 ("Лазма", Москва). Регистрацию мозгового кровотока производили с помощью высокочастотного ультразвукового доплерографа «Минимакс-Допплер-К» (ООО «СП Минимакс», Санкт-Петербург) датчиком с диаметром рабочей части 0,65 мм, частотой 20 МГц. Измерения кровотока проводились транскраниально, датчик располагался на теменной кости.

Статистический анализ проводился с использованием возможностей пакета "Statistika-97".

Результаты и их обсуждение

Динамика изменений микроциркуляции представлена в таблицах 1 и 2.

Таблица 1

Индекс микроциркуляции (в условных единицах) в разные временные сроки реперфузии кишки

Группа \ Время измерения	Исходный	Реперфузия			
		Начало	5 минут	15 минут	30 минут
Ишемия без адаптации (контроль)	23,8 \pm 5,2	10,2 \pm 2,3	10,9 \pm 3,2	10,5 \pm 2,1	8,5 \pm 1,5
Ишемическая адаптация	23,7 \pm 5,2	18,6 \pm 6,7	14,2 \pm 4,1	16,9 \pm 6,4	14,9 \pm 4,8
Ишемическая адаптация + LNNA	24,4 \pm 3,7	7,7 \pm 0,6**	7,4 \pm 0,5**	6,9 \pm 1,0**	7,4 \pm 0,9**

Таблица 2

Объемный кровоток в головном мозге крыс (в мл/с.г⁻¹)

Время изме- рения Группа	Исходный	Начало длительной ишемии	Окончание длитель- ной ише- мии	5 минут репер- фузии	120 ми- нут ре- пер- фузии
Ишемия без адаптации (контроль)	0,0136± 0,0007	0,0093± 0,0009	0,0013± 0,0003	0,0025± 0,0005	0,0108± 0,0005
Ишемическая адаптация	0,0136± 0,0007	0,0105± 0,0003**	0,0073± 0,0007**	0,0087± 0,0013**	0,0134± 0,0004*
Ишемическая адаптация + L-NNA	0,0136± 0,0007	0,0028± 0,0003*	0,0014± 0,0003	0,0033± 0,0004*	0,0080± 0,0004**

Примечание: для обеих таблиц - * $-p < 0,05$; ** $-p < 0,01$ - достоверность отличий от контроля.

Ишемия и постишемическая реперфузия приводят к выраженным нарушениям постишемического кровотока в сосудах органов, вызывая феномен «no-reflow». В частности, восстановления кровотока как в кишке, так в головном мозге не отмечалось к концу исследуемого реперфузионного периода (табл. 1, 2). Ишемическая адаптация способствовала лучшему восстановлению кровотока, причем в головном мозге он практически достигал исходного уровня даже на фоне отсутствия притока крови по вертебральным сосудам (табл. 2).

В кишке интенсивность микроциркуляторного кровотока даже после ишемической адаптации была ниже, чем исходного, но значительно выше (на 50%) чем в опытах без ишемической адаптации. Введение нитроаргинина полностью «снимало» положительный эффект ишемической адаптации по сохранению кровотока в мозге и кишке.

Полученные результаты по влиянию нитроаргинина на органный кровоток не коррелировали с цитопротективным эффектом ишемической адаптации. В кишке ишемическая адаптация значительно уменьшала степень повреждения эпителия, причем этот эффект не изменялся при введении LNNA. В головном мозге, напротив, не было достоверных отличий между тремя исследуемыми группами. По видимому, наибольшее значение в механизме развития феномена «no-reflow» имеет нарушение функциональных свойств эндотелия сосудов ишемизированного органа и его повреждение, что сопровождается увеличением проницаемости микрососудов, адгезией к эндотелию лейкоцитов и снижением тромборезистентности сосудов [1].

Ишемическая адаптация является одним из самых мощных способов защиты органов от ишемического повреждения и ее механизмы в

настоящее время достаточно хорошо изучены [2]. Основным эффектом ишемической адаптации является уменьшение повреждения клеток, или цитопротективное действие. В нашем исследовании этот эффект не зависел от образования оксида азота в эндотелии, что согласуется с данными литературы о неучастии NO в иррфарктлимитирующем (цитопротективном) действии ишемической адаптации [3, 6]. В последние годы стал изучаться еще один эффект ишемической адаптации, а именно: предупреждение развития постишемической эндотелиальной дисфункции [5] Такое действие адаптации на сосуды сопровождается уменьшением адгезии лейкоцитов и тромбоцитов к эндотелию ишемизированного органа, сохранением способности сосудов к дилатации, что предупреждает развитие «no-reflow». В отличие от цитопротективного, эндотелий-протективный эффект ишемической адаптации является NO-зависимым.

Литература

1. Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Функциональное состояние эндотелия при ишемии-реперфузии (обзор литературы) // Российский Физиологический Журнал им. И.М.Сеченова. – 2000. – Т.86. - №2. – с.148-163.
2. Петрищев Н.Н., Шляхто Е.В., Власов Т.Д., Галагудза М.М. Феномен ишемической адаптации миокарда – патофизиологические механизмы и возможные перспективы практического применения (обзор литературы) // Российский Физиологический Журнал им. И.М.Сеченова. – 2001. – Т. 87. - №5. – с.688-705.
3. Петрищев Н.Н., Власов Т.Д., Сиповский В.Г., Галагудза М.М., Курапеев Д.И. Сравнительная оценка эффективности локальной и дистантной ишемической адаптации миокарда у крыс // Кардиология. - 2001. - №10. - с.53-56.
4. Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. // Circulation. 1986. Vol. 74. - №5. - P.1124-1136.
5. Rubino A., Yellon D.M. Ischaemic preconditioning of the vasculature: an overlooked phenomenon for protecting the heart? // Trends Pharmacol. Sci. –2000. – Vol.21. - №6. – p. 225-230.
6. Weselcouch E.O., Baird A.J., Sleph P., Grover G.J. Inhibition of nitric oxide synthesis does not affect ischemic preconditioning in isolated perfused rat hearts // Am. J. Physiol. - 1995. – Vol.268 (1 Pt 2). - H242—H249.